In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

MODULE DE CARDIOLOGIE

DOCUMENT OFFICIEL DE REFERENCE

DU MODULE DE CARDIOLOGIE

Distribué et mis sur site web des étudiants

en médecine « la faculté » en juin 2016

Attesté par le Pr D. NIBOUCHE

responsable du module de cardiologie 2015-2016

Ce document pédagogique est destiné

aux étudiants de graduation de cardiologie

Béta-bloquants

Auteur : Riad BENKOUAR

Fonction : Maitre-assistant à la faculté de médecine d'Alger.

Année de réalisation du document : 2016

Objectifs pédagogiques :

De ce cours l'étudiant doit retenir ce qui suit :

1er objectif : définir un bétabloquant et quel est le but du traitement par un bétabloquant

2ème objectif : décrire le site et le mécanisme d'action des bétabloquants

3ème objectif : décrire les propriétés pharmacologiques des bétabloquants

4ème objectif : connaitre les principales indications des bétabloquants

5ème objectif : décrire les principales limites à l'emploi des bétabloquants

6ème objectif : citez les effets indésirables des bétabloquants

1-Définition :

Ce sont des inhibiteurs compétitifs des effets des catécholamines sur les sites récepteurs béta-adrénergiques.

Ils représentent la classe II de la classification de Vaughan-williams.

2-Mode d'action :

Les bétabloquants s'opposent de façon compétitive à la norépinéphrine libérée et à l'épinéphrine circulante en occupant les récepteurs béta-adrénergiques rendant inactivables un certain nombre de canaux calciques limitant l'entrée du calcium dans la cellule (dépression du potentiel d'action à réponse lente)

Il existe deux types de récepteurs adrénergiques : alpha et beta.

L'essentiel des effets cardio-vasculaires des bétabloquants s'explique par le blocage des récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$ cardiaques qui entraine une dépression des potentiels d'action à réponse lente, avec comme conséquences :

Au niveau cardio-vasculaire :

-Effet chronotrope négatif : diminution de la fréquence cardiaque au repos et surtout à l'effort.

-Effet dromotrope négatif : prolongation du temps de conduction nodale.

-Effet inotrope négatif

-Effet bathmotrope négatif : procure des propriétés anti-arythmiques et diminue le risque de mort subite

-Effets vasculaires : le blocage des récepteurs β2 libère le tonus α vasoconstricteur qui rend compte de la survenue de spasme coronaire notamment et de l'aggravation d'un syndrome de Raynaud, d'un phéochromocytome, ou d'une artérite.

Au niveau extra-cardiovasculaire :

Bronchoconstriction

Vasoconstriction

3-Propriétés pharmacologiques des bétabloquants:

-Cardiosélectivité : Certains bétabloquants cardiosélectifs bloquent préférentiellement les récepteurs béta1 (**acébutolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol**…), d'autres non cardiosélectifs bloquent en plus des récepteurs béta2 (**propranolol, labétalol**…).

-Activité sympathomimétique intrinsèque : il s'agit de la capacité d'exercer un certain degré d'activité agoniste partielle qui contribue à diminuer les effets secondaires (**pindolol**, **acébutolol.**.).

-Effet vasodilatateur : certains bétabloquants ont un effet vasodilatateur spécifique, soit par blocage des récepteurs alpha1 (**carvédilol**, **labétalol**), soit par interaction avec la voie de synthèse du NO (**nébivolol**), soit par un effet agoniste béta2 (**céliprolol**).

-Effet antiarythmique : le sotalol possède les effets antiarythmiques des classes II et III.

-Liposolubilité ou hydro solubilité:

La lipophilie permet le passage de la barrière hémato-encéphalique expliquant les effets secondaires centraux (cauchemars…), le métabolisme est hépatique, la demi-vie courte.

L'hydrosolubilité expose aux effets d'induction ou d'inhibition enzymatique ; le métabolisme est rénal, la demi-vie longue.

4-Indications, contre-indications et effets secondaires :

4-1 Indications :

- **Hypertension artérielle**: le rapport bénéfice/risque des bétabloquants est moins bon dans l'HTA isolée que celui de classes plus modernes comme les inhibiteurs du système rénine angiotensine par exemple. Selon les recommandations de l'ESH 2007, les bétabloquants ne soient plus des antihypertenseurs de première intention, sauf en cas de maladie coronarienne ou d'insuffisance cardiaque (1).

- **Maladie coronaire** : les bétabloquants agissent en diminuant les besoins myocardiques en oxygène par la diminution de la FC, de la contractilité myocardique et de la pression artérielle.

Les bétabloquants sont indiqués dans les différentes manifestations de l'insuffisance coronaire :

Angor stable : c'est le traitement anti-ischémique de référence (2).

Angor instable : sauf l'angor spastique de prinzmetal dû au tonus alpha vasoconstricteur libéré suite au blocage des récepteurs β2.

Infarctus du myocarde : c'est le traitement de base aussi bien à la phase aigüe qu'en post infarctus au long cours.

- **Insuffisance cardiaque** : c'est un traitement révolutionnaire de l'insuffisance cardiaque systolique. Initialement totalement contre-indiqué, cette classe thérapeutique est devenue indispensable chez la majorité des patients atteints d'une dysfonction systolique du VG. Ils améliorent les symptômes, réduisent le risque d'hospitalisation et la mortalité globale. Les bétabloquants augmentent la densité des récepteurs β et améliorent leur activité (3). Quatre bétabloquants sont validés dans cette indication : carvédilol, métoprolol, bisoprolol et nébivolol, sous réserve de précautions particulières : initiation à posologies très faibles en hospitalier et à augmenter très progressivement par paliers de 15j.

-**Troubles du rythme** :

Les bétabloquants sont des anti-arythmiques particulièrement efficaces pour ralentir ou prévenir les arythmies favorisés par l'hypercatécholergie en ayant peu d'effets arythmogènes.

Ils sont l'une des meilleures thérapeutiques pour ralentir la fréquence ventriculaire dans les arythmies supra ventriculaires chroniques surtout dans la fibrillation atriale (4, 5,6).

Ils sont des médicaments efficaces pour prévenir les troubles du rythme ventriculaires, ils réduisent la mortalité totale et subite en post infarctus(7), ils réduisent le nombre de chocs délivrés chez les patients porteurs de défibrillateur implantable(8).

Ils sont fréquemment prescrits dans la prévention des troubles du rythme ventriculaire du syndrome du QT long congénital et dans la dysplasie arythmogène du ventricule droit.

- **Cardiomyopathie hypertrophique** : c'est le traitement de référence, ils améliorent le remplissage et réduisent le gradient intra-ventriculaire(9).

- **Prolapsus valvulaire mitral symptomatique.**

- **Thyrotoxicose et intolérance au traitement substitutif thyroïdien** : effet propre inhibant la conversion périphérique de T4 en T3.

- **Prévention de la rupture de varices œsophagiennes dans l'hypertension portale**.

- **Migraine et algies vasculaires de la face.**

- **Glaucome à angle ouvert.**

- **Tremblement essentiel.**

4-2 Contre-indications :

Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou 3ème degré non appareillés

Bradycardie sinusale<50/min

Ischémie critique des membres inférieurs

Asthme bronchique ou BPCO sévère spastique

Syndrome de Raynaud

Phéochromocytome : risque d'aggravation d'une hypertension artérielle, en effet en bloquant les récepteurs vasculaires β2, il y a une potentialisation de l'effet α et donc une aggravation paradoxale de la tension artérielle d'où l'intérêt d'utiliser un α β bloquant tel que le labétalol TRANDATE®

4-3 Effets secondaires :

Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire: ces bradycardies extrêmes s'observent surtout en cas de nœud sinusal défaillant ou de troubles de la conduction sous-jacents.

Hypotension artérielle: facteur limitant l'emploi des bétabloquants dans l'insuffisance cardiaque chronique. Cependant, les bétabloquants sont bénéfiques à long terme dans cette pathologie.

Effet vasoconstricteur distal peut s'exprimer par l'aggravation d'un phénomène de Raynaud, l'aggravation d'une ischémie des membres inférieurs et une sensation banale d'extrémités froides(9,10).

Effet rebond lors d'un arrêt brutal des bétabloquants, susceptibles d'entrainer une ischémie myocardique imposant un arrêt progressif sur une à deux semaines.

Effets centraux liés à l'action des bétabloquants sur le système nerveux central: fatigue, céphalées, insomnie et cauchemars(11).

Effets métaboliques : l'emploi des bétabloquants chez les diabétiques recevant des hypoglycémiants peut être la cause de complications redoutables en masquant les signes d'alerte de l'hypoglycémie (tachycardie, sueurs), situation rare selon l'étude UKPDS(12).

Baisse de la libido, impuissance.

Psoriasis

Certaines interactions médicamenteuses à éviter : les inducteurs enzymatiques qui diminuent l'effet des bétabloquants à métabolisme hépatique comme la Rifampicine, phénobarbital, alcool… ; certains médicaments bradycardisants susceptibles d'aggraver d'éventuels troubles de la conduction : vérapamil, diltiazem, amiodarone.

5-Références bibliographiques :

1- Mancia G and al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J, 2007, 28: 1462-1536.
2- Heidenreich PA and al. Meta-analysis of trials comparing betablokers, calcium antagonists and nitrates for stable angina. JAMA, 1999,281:1927-1936.
3- Heilbrunn SM and al. Circulation. 1989 ; 79 :483-90.
4- Fuster V and al.ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation, 2006, 114:e257-e354.
5- Gronefeld GC and al. beta-blocker therapy in atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiolo, 2003, 26: 1607-1612.
6- Segal JB and al. the evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. J Fam Practice, 2000, 49: 47-59.
7- Freemantle N, Cleland J, Young P et al. beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Br Med J, 1999, 318: 1730-1737.
8- Gehi AK et al. metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependant diabetes mellitus and hypertension. Ann Intern Med, 1997, 126:955-959.
9- Miyajima R, Sano K, Yoshida H. β-Adernergic blocking agents and intermittent claudication: systematic review. Yakuagaku Zasshi, 2004, 124: 825-831.
10- Radack K, Deck C. beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med, 1991, 151:1769-1776.
11- MRC WORKING PARTY. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J, 1992, 304: 405-412.
12- UK Prospective diabetes study group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Br Med J, 1998, 317:713-720.